

Frontalanalyse zur Bestimmung von Adsorptionsisothermen für die Berechnung der präparativen Chromatographie

von
Diplom-Ingenieur
Oksana Lisec

Dem Fachbereich 5 - Chemie -
der Technischen Universität Berlin
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Ingenieurwissenschaften
- Dr.-Ing. -

vorgelegte Dissertation

Gutachter: Prof. Dr.-Ing. Reinhard Schomäcker
Prof. Dr.-Ing. Andreas Seidel-Morgenstern

Tag der wissenschaftlichen Aussprache: 15. Dezember 1999

Berlin 1999

D-83

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

Lisec, Oksana:

Frontalanalyse zur Bestimmung von Adsorptionsisothermen für die
Berechnung der präparativen Chromatographie / Oksana Lisec. - Berlin :
Weißensee-Verl., 2000

Zugl.: Berlin, Techn. Univ., Diss., 1999

ISBN 3-934479-17-0

Gedruckt auf holz- und säurefreiem Papier, 100 % chlorfrei gebleicht.

© Weißensee Verlag, Berlin 2000
Wilhelm-Wagenfeld-Str. 1, 13086 Berlin
Tel. 030 / 47 70 97 60
www.weissensee-verlag.de
e-mail: mail@weissensee-verlag.de

Alle Rechte vorbehalten
Umschlag: Chili Grafik-Design, Berlin

Printed in Germany

ISBN 3-934479-17-0

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Tätigkeit als Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Technische Chemie der Technischen Universität Berlin in den Jahren 1993 bis 1998.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. P. Hugo (Technische Universität Berlin) und Herrn Prof. Dr.-Ing. A. Seidel-Morgenstern (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg) danke ich für die interessante Aufgabenstellung, viele hilfreiche Anregungen sowie die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. R. Schomäcker bin ich für sein entgegengebrachtes Interesse und seine Bereitschaft, ein Gutachten für diese Arbeit anzufertigen, sehr verbunden.

Ebenso gilt mein Dank Herrn G. Mann (Schering AG) für die großzügige materielle Unterstützung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt allen Angehörigen des Instituts für die gute Zusammenarbeit, das freundschaftliche Verhältnis und eine schöne gemeinsame Zeit. Ich bedanke mich bei allen, die mir hilfreich zur Seite standen, und nicht zuletzt bei der kleinen Kristina.

Symbolverzeichnis

lateinische Buchstaben

a_{Cou}	Courant-Zahl (Gl. 9–6)	[-]
n	Anzahl der Meßpunkte	[-]
n_{par}	Anzahl der Modellparameter	[-]
A	Parameter der van-Deemter-Gl. (Gl. 2–10)	[m]
A	Adsorbensoberfläche	[m ² /g]
A	Wechselwirkungsparameter (Gl. 4–14)	[l/g]
A	Kalibrierfaktor (Gl. 5–5)	[AE l/g]
b	Energetischer Parameter der Adsorptionsisotherme (Gl. 4–1)	[l/g]
b^I	Energetischer Parameter der Adsorptionsisotherme (Gl. 4–2)	[l/g]
b^{II}	Energetischer Parameter der Adsorptionsisotherme (Gl. 4–2)	[l/g]
B	Parameter der van-Deemter-Gl. (Gl. 2–10)	[m ² /s]
B	Kalibrierfaktor (Gl. 5–11)	[AE l/g]
c	Fluidkonzentration	[g/l]
\bar{c}	Konzentrationsvektor	[g/l]
c^0	fiktive Konzentration	[g/l]
c_{ij}	Wechselwirkungsparameter (Gl. 4–14)	[l/g]
C	Parameter der van-Deemter-Gl. (Gl. 2–10)	[s]
C	Charakteristiken einer einfachen Welle	[-]
d_k	Innendurchmesser der Säule	[m]
D_{AB}	molekularer Diffusionskoeffizient (Gl. 2–9)	[m ² /s]
D_{ap}	scheinbarer Dispersionskoeffizient (Gl. 2–6)	[m ² /s]
D_{ax}	axialer Dispersionskoeffizient (Gl. 2–7)	[m ² /s]
F	Phasenverhältnis (Gl. 2–3)	[-]
F	Ziel- oder Minimierungsfunktion	[-]
$HETP$	Höhe eines theoretischen Bodens (Gl. 2–10)	[m]
i	Laufvariable	[-]
j	Laufvariable	[-]
k	Laufvariable	[-]
K	Henry-Koeffizient (Gl. 5–6)	[-]
L	Länge der Trennsäule	[m]
n	Laufvariable	[-]
N	Anzahl der Komponenten eines Gemisches	[-]
N_p	Anzahl theoretischer Böden	[-]
q	Beladung der festen Phase	[g/l]
\bar{q}	mittlere Beladung der festen Phase (Gl. 2–12)	[g/l]
q^0	fiktive Beladung der festen Phase	[g/l]
q_{ges}	Gesamtbladung der adsorbierten Phase	[g/l]
q_S	Sättigungsbiladung (Gl. 4–1)	[g/l]
q_S^I	Sättigungsbiladung (Gl. 4–2, 4–3, 4–4)	[g/l]
q_S^{II}	Sättigungsbiladung (Gl. 4–2)	[g/l]
R	allgemeine Gaskonstante	[J/mol K] bzw. [J/g K]
S	Ausgangssignal des Detektors	[AE]
S	Schockwelle	[-]
t	Zeit	[s]
t_0	Retentionszeit einer nicht adsorbierten Komponente (Gl. 2–18)	[s]

t_{inj}	Injektionsdauer	[s]
t_R	Retentionszeit	[s]
t_R^{analyt}	Retentionszeit unter analytischen Bedingungen	[s]
t_R^S	Durchbruchzeit einer Schokwelle	[s]
t_R^*	hypothetischer Zeitpunkt (Gl. 3–33)	[s]
t_{ver}	Verzögerungszeit durch Verbindungskapillaren (Gl. 5–1)	[s]
T	Temperatur	[°C]
u	lineare Geschwindigkeit (Gl. 2–4)	[m/s]
u_R^{analyt}	Wanderungsgeschwindigkeit unter analytische Bedingungen	[m/s]
u_R^S	Wanderungsgeschwindigkeit einer Schockwelle (Gl. 3–7)	[m/s]
V	Volumen	[m ³]
\dot{V}	Volumenstrom	[m ³ /s]
V_{fest}	Volumen der festen Phase in der Trennsäule	[m ³]
V_{fl}	Volumen der fluiden Phase in der Trennsäule	[m ³]
V_S	Volumen einer Trennsäule	[m ³]
V_{ver}	Volumen von Verbindungskapillaren (Gl. 5–1)	[m ³]
$W_{1/2}$	Peakbreite in halber Höhe	[s]
x	Längenkoordinate	[m]
z	dimensionslose Längenkoordinate (Gl. 3–17)	[-]
z	Anteil einer Komponente in der adsorbierten Phase	[-]

griechische Buchstaben

α_S	Selektivität, Trennfaktor	[-]
γ	Aktivitätskoeffizient	[-]
γ_1	Parameter in der Gl. 2–9	[-]
γ_2	Parameter in der Gl. 2–9	[-]
ε	Gesamtporosität	[-]
λ	Wellenlänge	[nm]
μ	1. Absolutes Moment	[s]
π	Spreitungsdruck	[J/m ²]
π^*	modifizierter Spreitungsdruck	[g/l]
σ^2	2. Zentrales Moment	[s ²]
σ	Standardabweichung	[%]
σ	Wanderungsrichtung einer einfachen Welle	[s/m]
$\tilde{\sigma}$	Wanderungsrichtung einer Schockwelle	[s/m]
τ	dimensionslose Zeitkoordinate (Gl. 3–17)	[-]
ω	transformierte Koordinate im Ω -Raum	[-]

Indices oben

0	fiktive Konzentration
Gl	Gleichgewicht
F	Feed
I	Initialzustand
k	konstanter Zustand, Welle bzw. Laufvariable

Indices unten

alt	Variable im vorigen Iterationsschritt
ber	berechneter Wert
exp	experimenteller Wert

<i>gem</i>	Gemisch
<i>i</i>	Komponente bzw. Laufvariable
<i>j</i>	Komponente bzw. Laufvariable
<i>k</i>	Charakteristiken einer einfachen Welle bzw. Schockwelle
<i>neu</i>	Variable im aktuellen Iterationsschritt
<i>theor</i>	theoretischer Wert
α	α -Isomer
β	β -Isomer

Operatoren

<i>d</i>	totales Differential
∂	partiell Differential
Δ	Differenz
∞	unendlich
\bar{A}	Vektor bzw. Mittelwert
Σ	Summe über einer Menge von Elementen
Π	Produkt über einer Menge von Elementen

sonstige Abkürzungen

PH	Phenol
PE	2-Phenyl-Ethanol
PP	3-Phenyl-1-Propanol
ECP	Elution by a Characteristic Point
FQS _{rel}	relative Fehlerquadratsumme
MDM	Minor Disturbance Method
UV	Ultraviolett
IAS	Ideal Adsorbed Solution
RAS	Real Adsorbed Solution

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	12
2	Literaturübersicht	16
2.1	Modelle der präparativen Chromatographie	16
2.1.1	Gleichgewichtsmodell	17
2.1.2	Gleichgewichts-Dispersionsmodell	18
2.1.3	Andere Modelle	20
2.1.4	Anfangs- und Randbedingungen	20
2.2	Bestimmung von Adsorptionsisothermen	21
2.2.1	Experimentelle Methoden zur Bestimmung von Adsorptionsisothermen	21
2.2.1.1	Elution by a Characteristic Point (ECP)	21

2.2.1.2	Frontalanalyse (FA)	23
3	Gleichgewichtstheorie der Chromatographie	27
3.1	Modellgleichung	27
3.2	Einzelkomponenten	28
3.3	Mehrkomponenten-Systeme	32
3.4	Anwendung der Gleichgewichtstheorie	37
3.4.1	Desorption von einer beladenen Säule	38
3.4.2	Adsorption auf eine unbeladene Säule	40
3.5	Auswirkungen kinetischer Effekte	42
3.6	Analyse von Durchbruchkurven unter Verwendung der Gleichgewichtstheorie	45
4	Modelle zur Beschreibung von Adsorptionsisothermen	50
4.1	Einzelstoffe	50
4.2	Gemische	51
4.2.1	Theorie der ideal adsorbierten Lösung (IAS-Theorie)	52
4.2.2	Theorie der real adsorbierten Lösung (RAS-Theorie)	53
4.3	Numerische Verfahren bei der Anwendung thermodynamischer Modelle	55
4.3.1	Numerisches Lösungsverfahren zur Modellierung von Gemischisothermen (IAS-Theorie)	55
4.3.2	Modellierung der Gemischisothermen (RAS-Theorie)	56
4.3.3	Bestimmung der Parameter zur Berechnung von Aktivitätskoeffizienten	58
5	Versuchsaufbau, Substanzen und Systemparameter	59
5.1	Versuchsaufbau	59
5.1.1	Volumina der Verzögerungsstrecken	59
5.2	Stationäre und mobile Phasen	59
5.3	Parameter der chromatographischen Säulen	59

5.3.1	Phasenverhältnisse	59
5.3.2	Bodenzahlen	59
5.4	Untersuchte Stoffsysteme	59
5.4.1	Einzelstoffe	59
5.4.2	Binäre Stoffgemische	59
5.4.3	Ternäre Stoffgemische	59
5.5	Detektion und Kalibration	59
5.5.1	Detektion	59
5.5.2	UV-Spektren der Komponenten	59
5.5.3	Kalibration	59
6	Bestimmung der Adsorptionsisothermen	59
6.1	Experimentelle Bestimmung der Einzelstoffisothermen	59
6.2	Modellierung der Einzelstoffisothermen	59
6.2.1	Einzelkomponenten der Modellgemische	59
6.2.2	Einzelkomponenten des industriellen Gemischs	59
6.2.2.1	Verwendung disperser Fronten bei der Bestimmung von Einzelstoffisothermen	59
6.3	Experimentelle Bestimmung der Gleichgewichte in binären Gemischen	59
6.4	Modellierung der binären Gemischisothermen	59
6.4.1	Binäres Gemisch 1 (PH–PE)	59
6.4.1.1	Berechnung von Aktivitätskoeffizienten	59
6.4.1.2	Vergleich der Gemischisothermen	59
6.4.2	Binäres Gemisch 2 (PE–PP)	59
6.4.2.1	Berechnung von Aktivitätskoeffizienten	59
6.4.2.2	Vergleich der Gemischisothermen	59
6.4.3	Binäres Gemisch 3 (α -Isomer und β -Isomer)	59

6.4.3.1	Vergleich der Gemischisothermen	59
6.5	Experimentelle Bestimmung der Gleichgewichte für ein ternäres System	59
6.6	Modellierung der Gemischisothermen für ein ternäres System	59
7	Validierung der Isothermenmodelle	59
7.1	Einzelstoffe	59
7.2	Binäre Gemische	59
7.2.1	PH–PE	59
7.2.2	PE–PP	59
7.2.3	α - und β -Isomer	59
7.3	Ternäres Gemisch	59
8	Zusammenfassung	59
9	Anhang	59
9.1	Differenzenverfahren nach Godunov zur Lösung des Gleichgewichts-Dispersionsmodells	59
9.2	Meßdaten der Frontalanalyse	59
9.3	Vergleich der Isothermen-Modelle für das System PH-PE	59
10	Literatur	59

1 Einleitung

Die Herstellung eines reinen Stoffes unter vollständiger Umsetzung der eingesetzten Edukte und ohne die gleichzeitige Bildung von weiteren Nebenprodukten ist eine Illusion. Die Isolierung reiner Produkte aus Mischungen ist daher eine wichtige Aufgabe in der chemischen und pharmazeutischen Industrie. Eine Möglichkeit, diese Trennung durchzuführen, stellt der Einsatz chromatographischer Verfahren dar. Die präparative Chromatographie ergänzt dabei sowohl im Labor als auch im Produktionsmaßstab etablierte klassische, seit Jahrzehnten technisch in großem Maßstab eingesetzte thermische Stofftrennverfahren wie Destillation, Rektifikation, Extraktion, Kristallisation, Adsorption und Absorption [1, 2]. Die Methode eignet sich zur Trennung zahlreicher Verbindungen synthetischer oder natürlicher Herkunft, z.B. wertvoller Organika zur Herstellung von Arzneistoffen [1]. Dank der hohen Trenneffizienz, Selektivität, Vielseitigkeit und der „sanften“ Betriebsbedingungen findet sie steigende Verwendung in der Biotechnologie [3]. Bei den chromatographischen Trennprozessen unter Verwendung gepackter Säulen werden neben dem zu trennenden Gemisch zwei zusätzliche Hilfsstoffe eingesetzt. Dies sind ein fluides Fließmittel (die mobile Phase), welches mit möglichst konstanter Geschwindigkeit durch die Trennsäule gefördert wird, und die in der Säule fixierte stationäre Phase. In der Regel ist das Phasenverhältnis an jeder Stelle der Trennsäule gleich. Als stationäre Phasen werden häufig spezielle poröse Feststoffe eingesetzt, auf deren möglichst großer innerer Oberfläche es zu Änderungen der Gemischzusammensetzung durch Adsorption kommt. Man bezeichnet diese Methode der Chromatographie als Adsorptionschromatographie. Durch die unterschiedliche Wechselwirkung der einzelnen Gemischkomponenten mit den zwei Hilfsstoffen kommt es zu einer spezifischen Verteilung der Komponenten des Stoffgemischs zwischen den Phasen. Unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeiten der Komponenten in der Säule ermöglichen eine Auftrennung [4, 5].

Je nach Eigenschaft der mobilen und der stationären Phase und nach Art ihrer Einwirkung auf die zu trennenden Stoffe werden verschiedene Chromatographiearten unterschieden. In den fünfziger und sechziger Jahren war die Gaschromatographie als Analysenmethode und als präparatives Trennverfahren sehr populär. Seit Anfang der siebziger Jahre findet verstärkt die präparative Flüssigkeitschromatographie Anwendung in der Industrie [2]. Insbesondere die bei hohen Drücken arbeitende Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC, High Performance Liquid Chromatography) wird heute in der pharmazeutischen und biochemischen Industrie mit Erfolg zur Aufreinigung eingesetzt. Dank der höheren Effizienz der Säule und der höheren linearen Geschwindigkeit der mobilen Phase ermöglicht es dieser Chromatographietyp, auch schwierigere Trennungen durchzuführen [3].

Die am weitesten verbreitete chromatographische Betriebsweise stellt die Elutionschromatographie dar. Dabei wird eine bestimmte Menge des zu trennenden Gemischs am Säuleneingang aufgegeben und mit der mobilen Phase durch die Säule transportiert. Ist der Prozeß geeignet ausgelegt, können am Säulende die einzelnen Gemischkomponenten getrennt gewonnen werden. Zur Gewinnung der reinen Stoffe ist noch eine anschließende Abtrennung von der mobilen Phase erforderlich [1]. Durch Dimensionsvergrößerung und Überladung der Trennsäulen können nennenswerte Mengen an reinen Stoffen mit dieser Methode gewonnen werden.

In den letzten Jahren sind neue innovative Verfahren wie Rezyklisierungs- und Verdrängungschromatographie erarbeitet worden, um größere Mengen ausreichend auftrennen zu können [2, 6, 7]. Die unbestrittenen Vorteile eines kontinuierlichen Prozesses, wie z.B. geringerer Personalbedarf, bleibende Produktqualität, Rezyklisierung und bessere Ausnutzung der teilweise sehr teuren stationären Phasen, führten zur Entwicklung eines

Querstromverfahrens (Annulare Chromatographie) [8, 9, 10] und von Verfahren, die einen echten Gegenstrom durch Bewegung der stationären Phase bzw. der Trennsäulen realisieren oder diesen Gegenstrom durch eine Aneinanderreihung mehrerer Trennsäulen und geeignete Ventilschaltungen simulieren (Simulated Moving Bed) [11, 12].

Die präparative Chromatographie gehört zu den kostenintensiven Trennprozessen und kann nur dann effektiv sein, wenn die Verfahrensparameter sorgfältig optimiert wurden. Dazu gehört nicht nur die richtige Auswahl der stationären und mobilen Phasen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, daß die Trennsäulen möglichst bis an ihre Kapazitätsgrenzen beladen werden. Dabei werden im Gegensatz zur analytischen Anwendung der Chromatographie die Bereiche linearer Verteilungsgleichgewichte zwischen fluider und fester Phase verlassen. In diesem Fall spricht man von nichtlinearer Chromatographie, da die Konzentrationen der einzelnen Komponenten in der stationären Phase nicht mehr proportional zu ihren Konzentrationen in der mobilen Phase sind. Zusätzlich treten hier thermodynamische Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Komponenten auf.

Die verfahrenstechnische Auslegung und Optimierung präparativer chromatographischer Prozesse erfordert die Vorhersage der dynamischen Vorgänge in der Trennsäule. Um Stofftrennprozesse quantifizieren zu können, sind sowohl Kenntnisse zum thermodynamischen Gleichgewicht zwischen den am Prozeß beteiligten Phasen als auch Aussagen zur Kinetik der Einstellung des Gleichgewichts erforderlich. Aufgrund höherer Konzentrationen und konkurrierender Wechselwirkungen der Komponenten um die Adsorptionsplätze ist bei der Verwendung sehr feinkörniger stationärer Phasen in der präparativen Chromatographie der Einfluß der thermodynamischen Effekte auf die Wanderungsgeschwindigkeit der Gemischkomponenten wesentlich größer als der Einfluß der kinetischen [13].

Die bei der Durchführung eines Adsorptionsprozesses auftretende Abweichung vom Gleichgewichtszustand determiniert dessen Triebkraft. Die Kenntnis der Adsorptionsgleichgewichte ist somit von grundlegender Bedeutung für die Beschreibung präparativer chromatographischer Trennungen [14, 15]. Das Verteilungsgleichgewicht für eine definierte Temperatur wird dabei durch die Adsorptionsisotherme beschrieben. Die Adsorptionsisotherme drückt die Beladung der stationären Phase mit einer Komponente als Funktion der Konzentrationen aller in der mobilen Phase vorhandenen Komponenten aus. In der präparativen Chromatographie haben diese Funktionen in der Regel einen nichtlinearen Verlauf.

Die Frontalanalyse ist dabei neben der kürzlich untersuchten Methoden der Auswertung kleiner Störungen (MDM – Minor Disturbance Method) [42] und der Auswertung disperser Fronten (ECP – Elution by Characteristic Point) [87] eine der dynamischen Methoden zur Bestimmung von Adsorptionsisothermen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll ein Beitrag zur Untersuchung der Frontalanalyse zur Ermittlung von Adsorptionsgleichgewichten für die Berechnung der präparativen Chromatographie geleistet werden. Insbesondere sollen die Vor- und Nachteile der Frontalanalyse herausgearbeitet werden, wobei aus der Sicht der Gleichgewichtstheorie insbesondere die Auswertung von Durchbruchkurven zur Messung von Gemischisothermen dargestellt wird.

Zur Validierung der theoretischen Grundlagen werden die Adsorptionsgleichgewichte von Einzelstoffen sowie von drei binären und einem ternären Gemisch experimentell ermittelt. Anhand der experimentellen Daten wird ein Vergleich der in der Literatur vorhandenen Modelle zur quantitativen Beschreibung von Einzelstoff- und Gemischisothermen unternommen. Diese Arbeit hat die Gewinnung von Gleichgewichtsdaten für die quantitative Behandlung der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie zum Ziel. Die beschriebene

Vorgehensweise ist von ihrer Methodik her auch auf die Gaschromatographie und andere Adsorptionsprozesse übertragbar.

Die mittels Frontalanalyse gewonnenen Adsorptionsisothermen sollen mit den nach MDM und ECP ermittelten Isothermen verglichen und darüberhinaus auf ihre Anwendbarkeit für die Simulation von Elutionsprofilen überprüft werden. Es werden verfahrenstechnische Grundlagen zur Modellierung und Auslegung der präparativen chromatographischen Trennprozesse vorgestellt. Dabei wird sowohl auf die zum Teil zu expliziten Gleichungen führende, vereinfachende Gleichgewichtstheorie [16, 17, 18], als auch auf detailliertere Modelle der Chromatographie eingegangen. Für alle untersuchten Stoffsysteme erfolgt neben der Ermittlung thermodynamischer auch die experimentelle Bestimmung wesentlicher kinetischer Parameter. Die Messungen sollen die theoretischen Vorhersagen der verwendeten Isothermenmodelle für die untersuchten Stoffsysteme überprüfen.